

許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 7 月 10 日 (10.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/056307 A1

- (51) 国際特許分類⁷: G01N 21/27 (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA, Yoshiki et al.);
〒104-0061 東京都中央区銀座二丁目6番12号 大倉本
(21) 国際出願番号: PCT/JP02/13716 館 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (22) 国際出願日: 2002 年 12 月 26 日 (26.12.2002) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
(25) 国際出願の言語: 日本語 DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
(26) 国際公開の言語: 日本語 LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,
(30) 優先権データ: TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
特願 2001-395145 ZM, ZW.
- 2001 年 12 月 26 日 (26.12.2001) JP (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 浜松ホト
ニクス株式会社 (HAMAMATSU PHOTONICS K.K.) AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
[JP/JP]; 〒435-8558 静岡県 浜松市 市野町1126番地の
(1 Shizuoka (JP)). (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 水島 宜彦 添付公開書類:
(MIZUSHIMA, Yoshihiko) [JP/JP]; 〒435-8558 静岡県 一 国際調査報告書
浜松市 市野町1126番地の1 浜松ホトニクス株式会
社内 Shizuoka (JP). 松本 和ニ (MATSUMOTO, Kazuji) 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
[JP/JP]; 〒435-8558 静岡県 浜松市 市野町1126番地の 各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
1 浜松ホトニクス株式会社内 Shizuoka (JP). のガイドンスノート」を参照。

(54) Title: OPTICAL ANALYSIS METHOD FOR HETEROGENEOUS MEDIUM

(54) 発明の名称: 不均質媒質の光学的分析方法

(57) Abstract: An optical analysis method comprising the first step of beaming an intensity-known light onto a medium at a known wavelength, the second step of measuring the intensity of light output from the medium at reflecting or the intensity of light at transmitting, the third step of repeating the first and second steps at a plurality of wavelengths to record light intensities as the results of measuring, and the fourth step of calculating a target physical quantity by a specified computation using known physical quantities and light intensities stored in a database.

(57) 要約:

この光学的分析方法は、媒質に既知波長で既知強度の光を入射する第1工程と、媒質から出射される反射時の光強度又は透過時の光強度を計測する第2工程と、第1及び第2工程を複数の波長において実行し計測結果としての光強度を記録する第3工程と、データベースに記憶された既知物理量と光強度とを用いた所定の演算によって目的の物理量を算出する第4工程とを備える。

明細書

不均質媒質の光学的分析方法

技術分野

本発明は、不均質媒質の光学的分析方法に関する。

5 背景技術

天然物や生物体等は不均質かつ散乱性媒体の代表的なものであるが、このような光散乱性を有し、且つ不均一構造を有する散乱性媒体の解析手法は良く知られていない。勿論、不均質媒質を均質と見なして近似的に解析することはできる。

- 10 特開平 2 - 2 3 4 0 4 8 号公報によれば、離散的な数波長（例：760 nm他）の高周波パルス光（70MHz～200MHz程度）を生体内に照射し、ある距離隔てて光を受光し、その減衰量（Attenuation）、位相（Phase）のズレ、変調度（Modulation）の各諸量を拡散方程式を用いて、測定波長の吸収係数と散乱係数を求めたのち、
- 15 その吸収係数量から、ヘモグロビン量を推定する装置が開発されている。

発明の開示

- しかしながら、実際の散乱媒体においては各組織の光学特性、屈折率が異なり、組織間相互散乱も生じる。すなわち、生体組織は均一ではなく、単純に散乱体及び吸収体を一様に混在させたものでは無い。生体組織においては、特徴的な物質（血管、筋肉質、脂肪質等）が複雑に分布している
- 20 為、その生体の光学的特性（例えば透過率分布）が、その理想とする均一系のものと違っているにも拘らず、従来法では、均一系と見なして計算しており、生体内物質の正確な濃度測定には無理があった。

- 25 詳説すれば、各組織の光学特性が異なり、組織間の相互散乱が起こる時には、従来の理論では媒質内部における光の振る舞いを記述することができない。更に、媒質の屈折率が異なれば、光速度も異なるので、一定の光

速度で伝搬するという過程による解析方法も成立しない。微視的なモンテカルロ法などの解析は、不均一構造分布を精密に仮定しなければ解けないため、一般的に適用できる分析ではない。したがって、このような従来の方法では、正確な物理量解析を行うことはできない。

5 更に、特開平 4 - 2 9 7 8 5 4 号公報によれば、指数関数を使った物理量の解析手法が開示されており、この方法では媒質における光拡散効果を補正している。吸光度補正関数としては指数関数を用いており、均一媒質においても、光の拡散によって実効光路長が増大する。実効光路長が増大すると、光強度減衰が起こる。

10 したがって、特開平 4 - 2 9 7 8 5 4 号公報の物理量解析においては、吸光度変化の影響を補正するときに、物理的内容の不明確な定数を有する指数関数を経験的に導入し、見かけ上の光強度を修正している。

本発明は、このような課題を解決するためになされたものであり、不均質媒質を正確に分析できる光学的分析方法を提供することを目的とする。

15 本願発明者は、不均質媒質の光学的分析方法として、不均質モデルに対する最初の微分方程式の立て方において、光の進行方向に対して、2 組織中、 (x, y) の光の振る舞いを表現する解析方法を考えてきた。このような解析方法は、光進行方向に対する吸収物質と散乱物質による光の減衰を基本として、他のチャネルから入力される散乱の増加分を基本に理論構成
20 される。

この微分方程式と、従来の微分方程式（例えば K u b e l k a - M u n k）の立て方には基本的違いがあるので、上記より得られた一般式上の吸収及び散乱係数は、通常、一般的に用いられている理論上の吸収係数及び散乱係数と違ったものであり、このような手法で直接的に一般式を用いた
25 結果と、従来法で得られた結果を比較評価するのは難しい。

本発明の方法は、K u b e l k a - M u n k 的解析法に則っており、光

の進行方向に対する式と、逆方向に対する2つの連立式を基本とし、また、2つの相（ x 、 y ）を設け、それぞれの相間における光子の授受を微分方程式に纏め、それを解いた一般式が基本となっている。

その為、不均一に関するそれぞれの相間における光子の相互の授受部分を取り除くと、従来法の Amy の式（Kubelka-Munk 的な一般式）となる為、この不均質の理論の有効性が、従来法と比較して、簡単に証明できるようになっただけでなく、最も一般的な解法になった。

この発明のポイントは、不均一を説明する一般式を求めたという点と、この一般式を用いることで、媒質自体が、組織が絡み合う複雑な不均一領域を有していても、着目する組織中の絶対値を決定することができるという点にある。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施の形態に係る不均質媒質の光学的分析方法について説明する。なお、同一要素には同一符号を用い、重複する説明は省略する。

本方法においては、不均質媒質中に光を入射させ、これから出射する光の強度を検出し、検出された光強度を所定の関数に代入し、この関数に基づいて不均質媒質の物理量を決定する不均質媒質の光学的分析方法において、複数の組織相互間の光散乱を受ける状況を記述する連立方程式の解を関数形で与えておく。図示しない演算装置は、検出した光強度とデータベース内の既知係数を当該関数に代入することで、特定の物理量を演算する。

この関数は、各組織の媒質の吸収係数（ a ）、散乱係数（ s ）によって規定される。また、この関数は不均一の特徴である各組織断面積比（ K ）、相互散乱係数（ F ）をも含むが、これらは明示的に既知である必要がないことが本方法の1つの特徴である。

具体例として、媒質が2種類の組織（ X 、 Y ）から混成されているとき、これらに関する物理量を添字（ x 、 y ）で区別する。すなわち、添字 x 及

び y は、吸収係数 a 及び散乱係数 s がそれぞれの組織 X , Y に関するものであることを示す。また、これらを走行する光子数を (x, y) で表示する。光の侵入方向を z 方向とする。光子は進行中に散乱によって、逆方向への流れにも転化するので、順方向に進行する光子には f の添字を、逆方向に進行する光子には b の添字を付す。すなわち、順方向に進行する光子数は x_f, y_f であり、逆方向に進行する光子数は x_b, y_b である。

基本方程式は以下で与えられる。

第 1 の組織 X に関する光の挙動

$$\frac{dx_f}{dz} = -(1-F)(a_x + s_x)x_f + (1-F)s_x x_b + \frac{1}{2}F s_y y_f + \frac{1}{2}F s_y y_b$$

$$-\frac{dx_b}{dz} = (1-F)s_x x_f - (1-F)(a_x + s_x)x_b + \frac{1}{2}F s_y y_f + \frac{1}{2}F s_y y_b$$

第 2 の組織 Y に関する光の挙動

$$\frac{dy_f}{dz} = \frac{1}{2}F s_x x_f + \frac{1}{2}F s_x x_b - (1-F)(a_y + s_y)y_f + (1-F)s_y y_b$$

$$-\frac{dy_b}{dz} = \frac{1}{2}F s_x x_f + \frac{1}{2}F s_x x_b + (1-F)s_y y_f - (1-F)(a_y + s_y)y_b$$

これらの微分方程式を表記するための係数行列式は 4 行 4 列であるが、もし 3 種類の組織がある時には、これに準じて表現式が作られ、3 種類の光学係数と 3 個の相互光量再分配係数を用いて、6 行 6 列の係数行列式を形成する。これらの拡張方法は公知である。

上式は、組織界面の平均曲率半径「 r 」が光子平均自由行程「 ℓ 」と比べて大きいとき、すなわち、「 $r > \ell$ 」の場合に適用される。「 $r < \ell$ 」の場合には、上記「 $F s_x$ 」又は「 $F s_y$ 」を単純に「 F 」に置き換える。

上記微分方程式を解くと透過率 (T)、反射率 (R) は以下の式で与えられる。

但し、 λ_x 、 λ_y 、 ρ_x 、 ρ_y 、 σ_x 、 σ_y は以下の通りである。

$$T = 4 \frac{\frac{K\sigma_x}{1+\sigma_x} \exp(-\lambda_x h) + \frac{\sigma_y}{1+\sigma_y} \exp(-\lambda_y h)}{\frac{K}{1+\sigma_x} \left[(1+\sigma_x)^2 - (1-\sigma_x)^2 \exp(-2\lambda_x h) \right] + \frac{1}{1+\sigma_y} \left[(1+\sigma_y)^2 - (1-\sigma_y)^2 \exp(-2\lambda_y h) \right]}$$

$$5 \quad R = \frac{K(1-\sigma_x)[1-\exp(-2\lambda_x h)] + (1-\sigma_y)[1-\exp(-2\lambda_y h)]}{\frac{K}{1+\sigma_x} \left[(1+\sigma_x)^2 - (1-\sigma_x)^2 \exp(-2\lambda_x h) \right] + \frac{1}{1+\sigma_y} \left[(1+\sigma_y)^2 - (1-\sigma_y)^2 \exp(-2\lambda_y h) \right]}$$

通常、深さ（h）は光子平均自由行程長より長いので、上記式は次のように纏まる。

$$10 \quad T = 4 \frac{K \frac{\sigma_x}{1+\sigma_x} \exp(-\lambda_x h) + \frac{\sigma_y}{1+\sigma_y} \exp(-\lambda_y h)}{K(1+\sigma_x) + (1+\sigma_y)}$$

$$R = \frac{K(1-\sigma_x) + (1-\sigma_y)}{K(1+\sigma_x) + (1+\sigma_y)}$$

$$15 \quad \lambda = \sqrt{\frac{1-F}{2} \left[(1-F)(\rho_x^2 + \rho_y^2) \pm \sqrt{(1-F)^2 (\rho_x^2 - \rho_y^2)^2 + 4F^2 s_x s_y (a_x + 2s_x)(a_y + 2s_y)} \right]}$$

この2つの解を λ_x 、 λ_y とする。

また、

$$(\rho_x^2 - \rho_y^2)^2 > 4F^2 s_x s_y (a_x + 2s_x)(a_y + 2s_y)$$

の場合は近似によって、下記の式が有効となる。

従って、下記の式を使用する場合も本願特許に含まれるものである。

5

$$\lambda_x = \sqrt{(1-F)^2 \rho_x^2 \pm \frac{F^2 s_x s_y (a_x + 2s_x)(a_y + 2s_y)}{|\rho_x^2 - \rho_y^2|}}$$

$$\rho_x = \sqrt{a_x(a_x + 2s_x)}$$

10

$$\lambda_y = \sqrt{(1-F)^2 \rho_y^2 \pm \frac{F^2 s_x s_y (a_x + 2s_x)(a_y + 2s_y)}{|\rho_x^2 - \rho_y^2|}}$$

$$\rho_y = \sqrt{a_y(a_y + 2s_y)}$$

$$\sigma_x = \frac{\lambda_x}{a_x + 2s_x}$$

$$\sigma_y = \frac{\lambda_y}{a_y + 2s_y}$$

15 上述したように、ここでも、「 $r < \ell$ 」の場合には「 $F^2 s_x s_y$ 」は単純に「 F^2 」に置換される。 K は X 、 Y 組織の断面積比率であり、 F は組織間の相互散乱光交換係数（組織 X 及び組織 Y 間の相互散乱による光量再分配係数）である。この両者は数値として明示的に与える必要がないことは、後で説明する。

20 それぞれの（ a 、 s 、 K 、 F ）が全て既知であれば、 T 、 R を決定することができる。計測分析においては、逆に T 、 R の値を測定することによって（ a 、 s 、 K 、 F ）のうちの必要な値を決定することができる。すな

わち、反射光強度 $I_{(R)} = I_0 \times R$ 又は透過光強度 $I_{(T)} = I_0 \times T$ は、測定できるものであるから、ある既知波長における入射光強度 I_0 が判明していれば、それぞれが (a、s、K、F) だけの式となる。既知係数として、例えば、K、F が知られているのであれば、2つの波長において測定を行うことで、未知数 (a、s) を含む2つの連立方程式を得ることができる。既知係数はデータベースに記憶させておき、演算装置における前記関数に、これらの既知係数と共に測定値を代入することで、未知係数、すなわち、目的の物理量を演算することができる。

この場合、少なくとも未知数の数だけの方程式を立てれば解くことができる。従来は測定結果から逆に成分濃度を計算することは、不均一媒質の場合は不可能であったが、本方法によって、はじめて正確な成分濃度を計算できるようになった。

Fについて説明すると、一般に、ある組織間の境界面を介して、その両側の組織内で散乱された光子が、境界面をこえて隣接組織に混入する為には、その散乱点の位置は境界面から光子平均自由行程以内に存在せねばならない。境界面から平均自由行程以内が関係する体積である。

散乱係数が高いと、散乱によって隣接組織へ混入する光量は増えるが、一方で平均自由行程が短くなるので、関係する発生点の全体積は小さくなり、両者は相殺して両者からの相互の混入光量は等しく、かつ散乱係数に関わらず一定である。

このことは数学的な計算によっても証明することができる。

上記では、組織間境界面が平面をなす場合であったが、これとは別に、組織間境界面が曲面を成している場合を考える。一方の組織が生体中毛細血管の様な曲面を有する場合であって、上記とは逆にその平均的曲率半径が光子の平均自由行程よりも短い場合を考える。

血管中で散乱された光は必ず外部組織へ出てしまうので、その関係する

発生体積は、その血管体積そのものである。一方で、血管の外の組織中で散乱されて血管中に混入する光子の発生点は、その血管から平均自由行程を半径として、これを取り巻く円筒の外被上にのみ存在する。

この関係体積と、そこから発散する散乱光がちょうど血管内に到達するような立体角との積が光子交換の有効体積となる。これを計算すると、ちょうどもとの血管体積とほぼ等しくなることを証明することができる。

上記で説明したように、不均質媒質間の光の相互混入係数は単純化され、その係数は一定と置いてよいことが、本発明者によって見いだされたことが前記の微分方程式の基礎をなしているのである。但し上記説明のうち前記式は、境界面曲率半径が平均自由行程より短い場合に相当しており、逆に長い場合には、前記数式の $F^2 s_x s_y$ の代わりに単に別の定数 F^2 で表示した式を用いる。そのどちらが良いかは対象によって判別して決めればよい。

また、組織断面積比「K」は、本来、幾何学的定数であるから未定の定数とみなせる。

但し被測定媒質中において、その光の浸透方向「z」に関して一定でない場合もありうる。

このときは、組織断面積比「K」は、媒質深さに関して平均的な定数として扱われる。深さに関して「K」が緩やかに変化しているときには、この変化を無視することができる。

複数の方程式は、測定波長を変えることで、その数を増やすことができる。もちろん、それぞれの場合の係数は、その波長依存性について既知であることが必要である。

以上の手法によって、光吸収係数 a 、縦方向散乱係数 s 等を求めることができる。

一般に、計測分析によって求めたい物理量は、含有成分濃度などである。

ここで、仮に2つの成分（p、q）が組織X、Y双方に存在する場合は、吸収係数aと散乱係数pは以下の式（*）で与えられる。

（*）

$$a_x = \left(\frac{a_x}{p_x} \right) p_x + \left(\frac{a_x}{q_x} \right) q_x$$

$$s_x = \left(\frac{s_x}{p_x} \right) p_x + \left(\frac{s_x}{q_x} \right) q_x$$

$$a_y = \left(\frac{a_y}{p_y} \right) p_y + \left(\frac{a_y}{q_y} \right) q_y$$

$$s_y = \left(\frac{s_y}{p_y} \right) p_y + \left(\frac{s_y}{q_y} \right) q_y$$

5

（a / p、 a / q、 s / p、 s / q）などは、それぞれの着目成分の単位濃度あたりの（その媒質中における）吸収ないし散乱係数であり、これらは一般に既知であるので、上記よりa、sを決定したのちに、これから代数的計算でp、qを求めることができる。

10

定数は、後で消去可能であるから、必要により、上記のp、q比例項以外に測定上の背景雑音（定数）を加えてもよい。

但し、この式は最も一般的な濃度媒質の比例加算則に基づいたものである。

15

現実には高濃度媒質中では多重散乱ないし散乱粒子の会合などによって散乱係数に変化して、比例性が失われやすい。

多重散乱が起こると、総合散乱は飽和傾向を有する。このときは、例え

ば、以下の式のような1次比例よりも、弱い比例性を適用することとする。
 なお、これは、対象によって事前に検討しどちらを採用するか決めておく。

$$S = S_0 p^{1/n} \quad \text{又は} \quad S = \frac{S_0}{1-p}$$

ところで、上式には、未定の係数（K、F）が含まれている。これらは
 5 定数であることが判っているので、消去は容易である。それだけの数の余
 分の方程式を立てるべく波長を変えた測定をすれば良い。

しかし、一般に、波長依存性だけを信頼して、最小限度の方程式を立て
 ることには誤差が増大する危険が多い。各種の係数自体に誤差が存在する
 場合が多く、最終結果に誤差が累積するからである。そこで、それ以外の
 10 多数の波長において測定を行って誤差の軽減を図ることが大切で、この場
 合には、最小自乗法による演算が行われる。

本発明のように、決定方程式が非線形であるときは、ニュートン近似法
 によって非線形方程式の最小自乗法演算を行うことになる。この際、本発
 明のように演算が複雑であると、最終の（p、q）を求める為には、最小
 15 自乗法を上記に示した数式毎に各段階に分けて適用する計算の方が容易に
 見える。

しかしながら、このような分割適用を行うと、最小自乗法の特徴である
 ところの誤差の収束が各段階に分離されてしまい、最終的に最適値に到達
 できる保証がない。

20 この点で、本方法では、全ての段階が非線形ながら解析的な式で表現さ
 れているので、各段階の行列方程式の係数マトリクスを解析的に表現して
 おくことができ、全体の解は、最終的なひとつの行列方程式に最小自乗法

を適用すればよく、その係数行列式は各段階から誘導して結合可能という優れた特徴を有している。以下に解法例を述べる。

- 5 ニュートン近似法は、良く知られていて公知であるから、その原理的な手段について簡単に説明する。ある想定した推定解の値を中心として、それらの偏差についての相互の波長を変えた測定値（例えば16個）を（m 1 ... m 16）と書くと、（T、R）は、（p、q）で記述されているので、以下の式のように表示する。[M]は各係数の微分類によるヤコビアン行列であり、既知係数である。

$$\begin{bmatrix} \Delta m_1 \\ \vdots \\ \Delta m_{16} \end{bmatrix} = [M] \begin{bmatrix} \Delta a_x \\ \Delta a_y \\ \Delta s_x \\ \Delta s_y \\ \Delta K \\ \Delta F \end{bmatrix}$$

- 10 [M] は必要に応じて対角化しておく。

続いて、マトリックス[A]は、上述の式（*）によって求められ、（a，s）は（p，q）で記述されているので、同様にして、以下の式が与えられる。

$$\begin{bmatrix} \Delta a_x \\ \Delta a_y \\ \Delta s_x \\ \Delta s_y \\ \Delta K \\ \Delta F \end{bmatrix} = [A] \begin{bmatrix} \Delta p_x \\ \Delta q_x \\ \Delta p_y \\ \Delta q_y \\ \Delta K \\ \Delta F \end{bmatrix}$$

したがって、以下の式の解を得ることができる。

$$\begin{bmatrix} \Delta p_x \\ \Delta q_x \\ \Delta p_y \\ \Delta q_y \\ \Delta K \\ \Delta F \end{bmatrix} = [A]^{-1} [M]^{-1} \begin{bmatrix} \Delta m_1 \\ \vdots \\ \Delta m_{16} \end{bmatrix}$$

これらの数値計算においては、公知の種々の方法によって加速収束解法を適用することができる。上記例の場合、6波長以上であれば、理論的には何波長数（例えば、4096波長数等）であっても計算可能であり、また、それが連続的スペクトルまたは離散的な波長特性を有していても、どちらも問題はない。以上のように、波長を変えて十分な数の測定を行えば、最も誤差少なく最終計算結果を得ることができ、これはこのような複雑な系では従来なかったことである。

、特に、不均一構造のような複雑な組織を扱って、このように解析的な手法で数値計算を可能ならしめる理論は従来なかったことである。不均一な微細な組織の相互関係を（K，F）という単純な係数で表現し処理できることは新しい発見によるものである。

もし該媒質が、深さに関して、全く違った層状構造をなしていることが明らかな場合には、例えば表皮層、被覆保護層などが存在する場合であるが、そこで分割して計算することが良い。それらの部分厚みが既知の場合には単純であるが、未知の場合にも解くことができる。すなわち、上に説明した係数行列を組合せ、2種の伝達関数の縦続接続として取り扱えるのである。

以上説明したような場合に、いくつかの未定係数を含んで計算すべきことを示した。波長を変えて測定し、多くの連立方程式を連立させて最小自乗法を適用して解くことによって、不均質媒質内の複雑な組織構造なども、未定係数を含む形として表現できることを示した。これらの未定係数は、
5 このようにして陰関数として消去できることを利用し、解を求めうることは本理論の特徴でもある。

従って不均質な構造を有し、組織が複雑で未知の入り組んだ形状をしていたり、その断面積が未知でも、計量的な解を求めることができる。

このことは、直ちに p 、 q 等の、定量的な測定結果を保証するものである。例えば、従来の生体光分析において、血中酸化ヘモグロビンの吸収を検出することは容易であるが、血管の有効断面積割合が判らないときは、絶対成分量を定量的に求めることはできず、定性的な挙動のみしか測定できなかった。これに反して本方法によるとき有効断面積等を消去して、特定組織中の特定成分絶対値を求めることが初めて可能になったのである。

15 このように、現実の対象、生体などは、不均一であるのみならず、その組織は複雑であって、これを数学的に表示解析することは従来不可能であった。本手法では組織構造パラメータは簡単な陰関数として近似できることを発見したので、数値解析の過程でこれを消去してしまい、不均一の内容について詳細な議論をせずに解に到達できる特徴を有している。

20 上記方法によれば、物質が不均質又は混合物のような多相又は多相分離構造を有する媒質であるとき、これに適用して、各組織中の各組成分を分離して独立に算出することができる。また、不均質媒質が多数区分組織から成る場合、各組織種類に応じた媒介要素数を含む連立方程式から縮約し、組織 X 、 Y が 2 つの場合の上記分析手法にこれを適用することができる。

25 ここに説明した解析方法は、組織 X 、組織 Y などからなる複数組織において、組織の詳細な光学特性の違いを、陽に扱うことなく、目的の解に到

達できる為、実用に極めて有用である。具体実施例として、生体における測定例を挙げると、現実の生体では、血管とそれ以外の組織とが不均質な多相混合状態として存在している。上述した例に則ると、X組織は血管内血液部分、Y組織はそれ以外の組織部分として扱い、x、yをそれぞれに含まれる光量として計算する。

X組織内の酸化型ヘモグロビン及び還元型ヘモグロビンの濃度測定ならびにY組織細胞内の電子伝達系のタンパク質群（Cytochrome, a a 3等）の濃度測定等が可能になる。

このような本発明の特徴から、生体以外にも、本発明の有効適用範囲は、吸収と散乱が共存しており、不均一に混在している媒質、従来測定が困難であった広い範囲の物質に応用でき、その効果は大きいものがある。例えば、工業製品、食品、植物等の自然物、その他混合物、多結晶、混濁物質等が挙げられる。

簡単には、形態に違いがあるもの同士が不均一に混ざり合っている状態において威力を発揮する。

食品に関して言えば、現在、穀物、果実、油脂等、近赤外光を利用して盛んに、内部物質の定量等の研究開発が行われているが、その試料対象は、均一的なものを見なして解析が進められている。しかし、食品にはヨーグルト中に刻んだ果実を入れている製品等、明らかに不均一として扱わなければいけないものもある。それらにはこの方法が有効に働く。

繊維染色の色合わせ（カラーマッチング計算）の分野で考えれば、生地を作成してから染め上げる方式用のカラーマッチング計算ではなく、糸あるいは毛糸類を先に染めておき、それら、若干色の違った糸同士を混ぜ合わせたり、色の違った糸を混ぜあわせて所望の色を出す、いわゆるファイバブレンドのカラーマッチング計算の分野に威力を発揮する。

また、水、プラスチックその他（金属）材料の分野で考えれば、（この場

合は、可視光を媒体として考えることは抜きにして、一般的な電磁波として考えると)、それらが、溶かされている段階において、固体と液体又はその間の状態(金属の場合、固溶体)が存在するが、それらが混ざり合った内容を解明する手段になり得る。

5 また、この特許中の数式理論のみを抽出して、今後、不均一系&不均質系の研究、解明にも有効であることが判る。というのは、現在のところ、不均一系の科学に関しては、ほんの僅かに、芽が出てきた程度であり、この不均一系を説明する理論式は、この発明を除いて、ほとんど皆無といって良いくらい何も無いことが判る。

10 例えば、ひとつの卵子から、E n b r y oを経て、人間に至る発達過程を光学的に考えた場合、不均一性が高まっていることになる。

なぜ生物はこれほどまでに、上手に、完璧に、不均一系及び複雑系作っていくのか、この遠大な問題に対し、またこれに対する今後の実験系に対し、ヒントを与える数式理論のひとつとなり得る可能性がある。

15 ただ、問題としては、①吸収係数、散乱係数の基本的な数字のデータベースを波長の関数として、知っておかなければならないこと、②一般解法が基本となっている為、計算量が増える可能性があり、数値処理法の簡便性を検討しておく必要がある。これらは対象によって異なるので、具体的な各々の場合について、適当な省略手段を経験的に探すことが必要になる。

20 また、上記組織のパラメータは簡単な陰関数として近似でき、数値解析の過程でこれらを消去してしまうと記載したが、実際には組織パラメータをどれだけ、外に出さないで計算するかがひとつのポイントになる。なお、上述の演算は演算装置としてのコンピュータによって行われる。

25 また、上述の一般式創生の基となる式は、A m y (L . A m y , R e v . d ' o p t i q u e 1 6 8 1 (1 9 3 8)) の式である。本発明の一般式は、A m y の式(単一組成の均一組成式)を基に、これを不均一状態のも

のへ展開し、すなわち他チャンネル間の光子の授受を加えたものである。
この考案式は、混合物、多結晶、混濁物質その他の不均一状態中の物質を
定量分析する際の一般式とすることができる。

以上、説明したように、上述の実施形態に係る不均質媒質の光学的分析
5 方法は、異なる光学特性を有する複数の組織 X、Y を含む光吸収性及び光
散乱性の不均質媒質を、透過又は反射する光の強度から、前記媒質の物理
量を決定するものであり、コンピュータによって実行される手順は、以下
の工程を備えている。

①光源から媒質に既知波長で既知強度 I_0 の光を入射する。

10 ②媒質から出射される反射時の光強度 $I_{(R)}$ 又は透過時の光強度 $I_{(T)}$ を
光検出器で計測する。

③上記①及び②工程を複数の波長において実行し、計測結果としての光強
度 $I_{(R)}$ 又は $I_{(T)}$ をコンピュータの記憶装置に記録させる。

15 ④データベースに記憶された既知物理量 (PV) と、記憶装置に記録され
た光強度 $I_{(R)}$ 又は $I_{(T)}$ とを利用し、最小自乗法等を含む代数演算によ
り、目的の物理量をコンピュータで演算させて算出する。組織は X、Y の
2 相からなり、目的の物理量は、データベース内の物理量において既知物
理量 (PV) 以外に設定される。

すなわち、データベースに記憶された既知物理量として下記係数のうち
20 既知のものと、計測された光強度 $I_{(R)}$ 又は $I_{(T)}$ とを、以下の数式のう
ち演算に関係するものに代入することにより、目的の物理量を求める。

(1) 検出値 $I_{(R)}$ 又は $I_{(T)}$

(2) データベース内物理量

T : 媒質の透過率

25 R : 媒質の反射率

h : 媒質の厚み

a_x : 組織 X の吸収係数

s_x : 組織 X の散乱係数

a_y : 組織 Y の吸収係数

s_y : 組織 Y の散乱係数

5 ρ_x : X 組織に対して均一系に倣って定義されたパラメータ

ρ_y : Y 組織に対して均一系に倣って定義されたパラメータ

σ_x : X 組織に対して均一系に倣って定義されたパラメータ

σ_y : Y 組織に対して均一系に倣って定義されたパラメータ

K : 組織 X 及び組織 Y の断面積比

10 F : 組織 X 及び組織 Y 間の相互散乱による光量再分配係数

λ_x, λ_y : λ の式の 2 つの解。

なお、 (a_x, s_x) 、 (a_y, s_y) は学術文献では、それぞれ従来 (μ_a, μ_s') と表記される。

(3) 数式

15 反射光強度 $I_{(R)} = I_0 \times R$

透過光強度 $I_{(T)} = I_0 \times T$

$$R = \frac{K(1-\sigma_x) + (1-\sigma_y)}{K(1+\sigma_x) + (1+\sigma_y)}$$

$$T = 4 \frac{K \frac{\sigma_x}{1+\sigma_x} \exp(-\lambda_x h) + \frac{\sigma_y}{1+\sigma_y} \exp(-\lambda_y h)}{K(1+\sigma_x) + (1+\sigma_y)}$$

$$\sigma_x = \frac{\lambda_x}{a_x + 2s_x}$$

$$\sigma_y = \frac{\lambda_y}{a_y + 2s_y}$$

20

$$\lambda = \sqrt{\frac{1-F}{2} \left[(1-F)(\rho_x^2 + \rho_y^2) \pm \sqrt{(1-F)^2 (\rho_x^2 - \rho_y^2)^2 + 4F^2 s_x s_y (a_x + 2s_x)(a_y + 2s_y)} \right]}$$

$$\rho_x = \sqrt{a_x(a_x + 2s_x)}$$

$$\rho_y = \sqrt{a_y(a_y + 2s_y)}$$

5 なお、相互再分配係数 F は、組織の微細構造によって定まるべきものであり、多くの場合には定数となること、すなわち、組織界面の平均曲率半径が光子平均自由行程より小さい時には前記の数式の F を用い、逆に大きいときには前記の数式の $F^2 s_x s_y$ の代わりに単に別の定数 F^2 で表示した式を用いる。

10 また、物理量 a_x , s_x , a_y , s_y が、前記媒質中の目的とする所定成分の濃度に比例する関係を用いて、当該所定成分の濃度を演算することもできる。

各成分の濃度とその吸収又は散乱光量との間の通常のプロportion関係が成立しないで、多重散乱等による比例でない関係が存在するとき、それらの1次比例でない関係式を適用して解を求めるもできる。

15 本発明の光学的分析方法によれば、不均質媒質を正確に分析することができる。

産業上の利用可能性

本発明は、不均質媒質の光学的分析方法に利用することができる。

請求の範囲

1. 異なる光学特性を有する複数の組織を含む光吸収性及び光散乱性の不均質媒質を、透過又は反射する光の強度から、前記媒質の物理量を決定する不均質媒質の光学的分析方法において、

5 Tを厚みhの前記媒質の透過率、Rを前記媒質の反射率とした場合、前記媒質に既知波長で既知強度 I_0 の光を入射する第1工程と、

前記媒質から出射される反射時の光強度 $I_{(R)}$ 又は透過時の光強度 $I_{(T)}$ を計測する第2工程と、

10 前記第1及び第2工程を複数の波長において実行し計測結果としての前記光強度 $I_{(R)}$ 又は $I_{(T)}$ を記録する第3工程と、

データベースに記憶された既知物理量と前記光強度 $I_{(R)}$ 又は $I_{(T)}$ とを利用し、最小自乗法等を含む代数演算により、目的の物理量を算出する第4工程とを備え、

15 前記第4工程の演算は、上記複数の組織がx, yの2相から成るときについて、以下に示すように、

前記データベースに記憶された前記既知物理量として、下記係数のうち既知のものと、計測された前記光強度 $I_{(R)}$ 又は $I_{(T)}$ とを、以下の数式のうち演算に関係するものに代入することにより、目的の物理量を求めることを特徴とする不均質媒質の光学的分析方法。

20

$$\text{反射光強度 } I_{(R)} = I_0 \times R$$

$$\text{透過光強度 } I_{(T)} = I_0 \times T$$

$$R = \frac{K(1-\sigma_x) + (1-\sigma_y)}{K(1+\sigma_x) + (1+\sigma_y)}$$

$$T = 4 \frac{K \frac{\sigma_x}{1+\sigma_x} \exp(-\lambda_x h) + \frac{\sigma_y}{1+\sigma_y} \exp(-\lambda_y h)}{K(1+\sigma_x) + (1+\sigma_y)}$$

$$\sigma_x = \frac{\lambda_x}{a_x + 2s_x}$$

$$\sigma_y = \frac{\lambda_y}{a_y + 2s_y}$$

$$5 \quad \lambda = \sqrt{\frac{1-F}{2} \left[(1-F)(\rho_x^2 + \rho_y^2) \pm \sqrt{(1-F)^2 (\rho_x^2 - \rho_y^2)^2 + 4F^2 s_x s_y (a_x + 2s_x)(a_y + 2s_y)} \right]}$$

$$\rho_x = \sqrt{a_x(a_x + 2s_x)}$$

$$\rho_y = \sqrt{a_y(a_y + 2s_y)}$$

10 λ の式の 2 つの解を λ_x 、 λ_y とする。但し、上記係数は不均一系の特徴を表すパラメータであって、それぞれ以下の意味を持つ。

ρ_x 、 ρ_y 、 σ_x 、 σ_y は、それぞれ x 、 y の各部分に対して均一系に倣って、定義されたパラメータである。

15 この他にも、 x y 間の相互散乱を定義する未定係数 F を用い、これらを媒介として不均一系における光量表示を直接支配する不均一特徴パラメータ λ_x 、 λ_y 、 σ_x 、 σ_y が定義される。

また、 λ 、 ρ 、 σ 内に含まれる係数は以下の通りである。

a_x : 組織 X の吸収係数

s_x : 組織 X の散乱係数

a_y : 組織 Y の吸収係数

20 s_y : 組織 Y の散乱係数

K : 組織 X 及び組織 Y の断面積比

F : 組織 X 及び組織 Y 間の相互散乱による光量再分配係数

(a_x, s_x) 、 (a_y, s_y) は学術文献では、それぞれ従来 (μ_a, μ_s) と表記されるもの。

5 2. 前記相互再分配係数 F は、組織の微細構造によって定まるべきものであり、多くの場合には定数となること、すなわち、組織界面の平均曲率半径が光子平均自由行程より小さい時には前記の数式の F を用い、逆に大きいときには前記の数式の $F^2 s_x s_y$ の代わりに単に別の定数 F^2 で表示した式を用いることを特徴とする請求の範囲第 1 項に記載の不均質媒質の光学的分析方法。

10

3. 前記物理量 a_x, s_x, a_y, s_y が、前記媒質中の目的とする所定成分の濃度に比例する関係を用いて、当該所定成分の濃度を演算することを特徴とする請求の範囲第 1 項に記載の不均質媒質の光学的分析方法。

15 4. 各成分の濃度とその吸収又は散乱光量との間の通常のプロportion関係が成立しないで、多重散乱等による比例でない関係が存在するとき、それらの 1 次比例でない関係式を適用して解を求めることを特徴とする請求の範囲第 1 項に記載の不均質媒質の光学的分析方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/JP02/13716

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ G01N21/27

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ G01N21/00-21/01, 21/17-21/61, A61B10/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2003	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JOIS, WPI/L, PATOLIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/65330 A (Hamamatsu Photonics Kabushiki Kaisha), 02 November, 2000 (02.11.00), Full text & EP 1182444 A & US 2002/0082504 A	1-4
A	JP 2001-264245 A (Hamamatsu Photonics Kabushiki Kaisha), 26 September, 2000 (26.09.00), Full text (Family: none)	1-4
A	OPTICS LETTERS, Vol.20, No.20, 1995, pages 2128 to 2130	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 April, 2003 (04.04.03)

Date of mailing of the international search report
22 April, 2003 (22.04.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ G01N21/27

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ G01N21/00-21/01, 21/17-21/61 A61B10/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2003年
日本国登録実用新案公報	1994-2003年
日本国実用新案登録公報	1996-2003年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JOIS WPI/L PATOLIS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/65330 A(浜松ホトニクス株式会社)2000.11.02, 全文, & EP 1182444 A & US 2002/0082504 A	1-4
A	JP 2001-264245 A(浜松ホトニクス株式会社)2000.09.26, 全文, (ファミリーなし)	1-4
A	OPTICS LETTERS, Vol. 20, No. 20, 1995, p2128-2130	1-4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.04.03

国際調査報告の発送日

22.04.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

樋口 宗彦

2W

9118

電話番号 03-3581-1101 内線 3290